

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ РЕСТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ
АРТЕРИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Р. БОДАУБАЙ, Д.Ж. ТАЙЖАНОВА

Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

Бодаубай Р. – <https://orcid.org/0000-0001-5278-5477> SPIN-код 2417-4313Тайжанова Д.Ж. – <https://orcid.org/0000-0001-6971-8764>

Citation/

Библиографиялық сілтеме/
Библиографическая ссылка:

Bodaubay R, Tayzhanova DZh. Genetic predictors of development of restenosis coronary arteries (literature review). West Kazakhstan Medical Journal 2019;61(3):163–171.

Бодаубай Р, Тайжанова ДЖ. Тәж артерияларына рестенозы дамуындағы генетикалық предикторлар (әдеби шолу). West Kazakhstan Medical Journal 2019;61(3):163–171.

Бодаубай Р, Тайжанова ДЖ. Генетические предикторы развития рестеноза коронарных артерий (обзор литературы) West Kazakhstan Medical Journal 2019;61(3):163–171.

Genetic predictors of development of restenosis coronary arteries (literature review)R. Bodaubay, D.Zh. Tayzhanova
Karaganda Medical university, Karaganda, Kazakhstan

The review presents an analysis of modern randomized studies, modern views on the issues of coronary artery restenosis; highlights the main issues of the optimal stenting technique, prevention of late stent thrombosis, and preventive measures using gene therapy.

Purpose. Analysis of the literature of genetic predictors of coronary artery stenting and modern methods for its assessment; research on genotyping for CYP2C19 and PON1.**Materials and Methods.** To achieve the purpose of this review article, a systematic search and analysis of publication results and online resources was carried out for the period from 2000 to 2018. All publications were indexed in the data base PubMed, e-Library, Scholar. We found 250 publications on the topic of genetic polymorphism of genes during coronary stenting, of which 78 fit the main purpose of the research.**Results.** The analysis of the literature confirms the need for further research on the pathogenesis of restenosis after interventions, as well as on the search for methods of surgical correction and alternative tissue for the reconstruction of the coronary arteries.**Conclusion.** The relationship of the risk of cardiovascular diseases from genetic predictors was revealed. The selection of the most convenient and informative method for evaluating genetic predictors requires further research. Randomized multicenter studies are needed to assess the clinical and cost-effectiveness of a comprehensive genetic study.**Keywords:** ischemic heart disease, stenting, restenosis, PON1, CYP2C19, acute coronary syndrome, gene polymorphism, myocardial infarction.**Тәж артериялары рестенозының дамуындағы генетикалық предикторлар (әдеби шолу)**

Р. Бодаубай, Д.Ж. Тайжанова

Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан

Әдеби шолуда заманауи рандомизирленген зерттеу нәтижелері, тәж артерияларында рестеноз даму мәселесіне заманауи көзқарастар, стент жасауға бағытталған оптималды зерттеу әдістемелеріне қатысты, стенттің кеш тромбозының алдын алу, сондай-ақ гендік терапия көмегімен оның алдын алу туралы мәселелерге талдау жүргізілді.

Зерттеу мақсаты. CYP2C19 және PON1 гендерінің полиморфизмін зерттеу, сондай-ақ тәж артерияларына стент жасағаннан кейінгі дамитын рестеноздың генетикалық предикторларын заманауи зерттеу әдістерімен бағалау жөнінде әдебиеттерге талдау жасау.**Әдістері.** Қойылған мақсатқа жету үшін 2000-нан 2018 жылдар арасындағы онлайн ресурстарға және жарияланымдардағы мәліметтерге жүйелі іздеу жүргізілді және оларға жалпылама талдау жүргізілді. Барлық жарияланымдар PubMed, Medline, e-Library, Scholar мәліметтер базасында индекстелген. Тәж артерияларын стенттеу кезіндегі гендердің полиморфизмі тақырыбында 250-дей жарияланымдар табылды, оның ішінде 78 жарияланым біздің зерттеудің негізгі мақсатына сәйкес келді.Бодаубай Р.
e-mail: bodaubayr@mail.ruReceived/
Келін түсті/
Поступила:
22.02.2019Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
21.09.2019ISSN 1814-5620 (Print)
© 2019 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

Зерттеу нәтижесі. Әдебиеттерге жүргізілген талдама нәтижелері, тәж артерияларының реконструкциясы үшін альтернативті емдеу және оперативті емдеу арқылы түзету әдістерін іздестіруді, сондай-ақ операциядан кейін рестеноз даму патогенезін ары қарай зерттеу қажеттілігін дәлелдейді.

Қорытынды. Жүрек қантамыр жүйесінің аурулары даму қаупінде генетикалық предикторлармен өзара байланысы болатындығы анықталған. Генетикалық предикторларды осындай нақты және ақпаратты әдістермен бағалау үшін ары қарай зерттеулер жүргізуді қажет етеді. Клиникалық және экономикалық тұрғыдан генетикалық зерттеулерді кешенді бағалау мақсатында көп орталықты рандомизирленген зерттеулер жүргізу қажет.

Негізгі сөздер: жүректің ишемиялық ауруы, стент жасау, рестеноз, PON1, CYP2C19, жедел коронарлы синдром, гендер полиморфизмі, миокард инфаркті.

Генетические предикторы развития рестеноза коронарных артерий (обзор литературы)

Р. Бодаубай, Д.Ж. Тайжанова

Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

В обзоре представлен анализ современных рандомизированных исследований, современные взгляды на проблему развития рестеноза коронарных артерий, освещены основные проблемы, касающиеся выбора оптимальной методики стентирования, профилактики поздних тромбозов стентов, а также представлены превентивные меры его профилактики с использованием генной терапии.

Цель исследования. Провести анализ литературных данных, посвященных оценке генетических предикторов развития рестеноза после стентирования коронарных артерий, влиянию полиморфизма генов CYP2C19 и PON1 в формировании рестеноза.

Методы. Для достижения поставленной цели проведен систематический поиск и анализ результатов публикаций и онлайн ресурсов за период с 2000 по 2018 годы. Все публикации были индексированы в базе данных PubMed, e-Library, Scholar. Были найдены 250 публикаций, посвященные проблеме рестеноза стента, 78 из которых отвечали основной цели нашего исследования.

Результаты. Проведенный анализ литературы подтверждает необходимость проведения дальнейших исследований по изучению патогенеза рестеноза после коронарных вмешательств, а также по поиску методов оперативной коррекции и использованию альтернативных методик для реконструкции коронарных артерий.

Выводы. Выявлена взаимосвязь риска сердечно-сосудистых событий от генетических предикторов. Для оценки клинической и экономической эффективности комплексного генетического исследования необходимо проведение дальнейших рандомизированных многоцентровых исследований.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стентирование, рестеноз, PON1, CYP2C19, острый коронарный синдром, полиморфизм генов, инфаркт миокарда.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – остается одной из актуальных и приоритетных проблем мирового и отечественного здравоохранения. Несмотря на большое количество исследований, подтверждающие наличие достаточно эффективных методов профилактики и лечения ИБС, сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран [1-4].

Одним из важных подходов, позволяющих прогнозировать развитие того или иного заболевания системы кровообращения, является изучение факторов риска (курение, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение и др.), обладающих прогностической ценностью вне зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности пациента. При развитии инфаркта миокарда особую роль играют нарушения

липидного обмена, курение, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, потребление овощей, фруктов и алкоголя, физическая активность и психоэмоциональные факторы, что подтверждено крупными научными исследованиями.

Целью нашей работы является проведение анализа литературных данных, посвященных оценке генетических предикторов развития рестеноза после стентирования коронарных артерий, влиянию полиморфизма генов CYP2C19 и PON1 в формировании рестеноза. Для достижения цели нашего исследования необходимо было решить следующие задачи:

1. Проведение анализа литературных данных, посвященных оценке генетических предикторов развития рестеноза после стентирования коронарных артерий стран Содружества Независимых Государств (СНГ) и РК.

2. Проведение также научного анализа международной литературы по исследуемой теме.

Литературные обзоры, анализирующие генетических предикторов развития рестеноза после стентирования коронарных артерий в Республике Казахстан, практически отсутствуют.

Стратегия поиска. В наш обзор включались публикации на государственном, русском и английском языках, поиск которых осуществлялся в базах данных электронной библиотеки Elibrary, Google Scholar, Pubmed, Web of Science. Использовались следующие поисковые запросы с учетом внутреннего синтаксиса Medline/Pubmed: (restenosis [Title] AND (“Genetic polymorpysm” [Title] OR “Genetic polymorpysm” [All Fields])), (restenosis [All Fields] AND (“Genetic polymorpysm” [Title] OR “Genetic polymorpysm” [All Fields])) AND (“stenting” [MeSH Terms] OR “stenting”[All Fields]), (restenosis [All Fields] AND (“Genetic polymorpysm” [Title] OR “Genetic polymorpysm” [All Fields])) AND (myocardial infarction [All Fields] AND (“myocardial infarction” [MeSH Terms] OR “myocardial infarction” [All Fields])).

В ресурсе Elibrary заполнены следующие поля в поисковой форме: что искать (рестеноз коронарных артерий), где искать (все поля), тематика (медицина и здравоохранение, статистика). Глубина поиска 18 лет, с 2000 по 2018 годы. Цели исследования соответствуют 61 статье. Отбор источников для литературного обзора представлен на рисунке 1.

Согласно статистическим данным, более 50% населения в возрасте от 65 лет болеют сердечно-сосудистыми заболеваниями. В США ежегодно у 5-6 млн. человек диагностируют ИБС, при этом ежегодно почти 1,5 млн. американцев переносят инфаркт миокарда, из них умирает около 500 тыс. человек. Показатель смертности трудоспособного населения от заболеваний сердечно-сосудистой системы в расчёте на 100 тыс. населения достиг 246,7 с ростом на 7% по отношению к 2002 г. По данным российских источников, ИБС ежегодно диагностируется у 2,8-5,8

млн. человек, при этом смертность достигает 30% общей смертности [5].

По последним данным ВОЗ, болезни системы кровообращения ежегодно являются причиной более 30% всех смертей в мире. По результатам статистических данных, в 2000 году зарегистрировано 17 миллионов смертей от болезней системы кровообращения, из них 7 миллионов были обусловлены коронарной болезнью сердца и более 5,5 миллионов были связаны с патологией цереброваскулярной системы [6].

Эндоваскулярные методы диагностики открыли новый этап в кардиологии, значительно расширив возможности диагностики и лечения ИБС. При этом, коронарное стентирование опередило все предыдущие методы коронарной ангиопластики.

В Казахстане, как и во всем мире, наблюдается тенденция к росту заболеваемости от патологии сердечно-сосудистой системы, которую можно объяснить с одной стороны повышением качества скрининговых осмотров и улучшением выявляемости, а с другой стороны – снижением доступности и качества медицинского обслуживания [7, 8]. Уровень распространенности заболеваний системы кровообращения за период с 1989 по 2008 гг. вырос почти в 10 раз – с 127,5 до 1204,3 случая на 100 тыс. населения. Особо следует отметить распространенность неинфекционных заболеваний среди сельского населения, где основной процент занимают болезни системы кровообращения.

В Казахстане зарегистрировано около 2 млн. человек, страдающих хроническими сосудистыми заболеваниями сердца, что составляет 12% трудоспособных граждан страны. При этом казахстанские ученые утверждают, что официально представленные статистические данные занижены [9].

В рамках реализации Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Казахстан» на 2011-2015 гг. [10] населе-

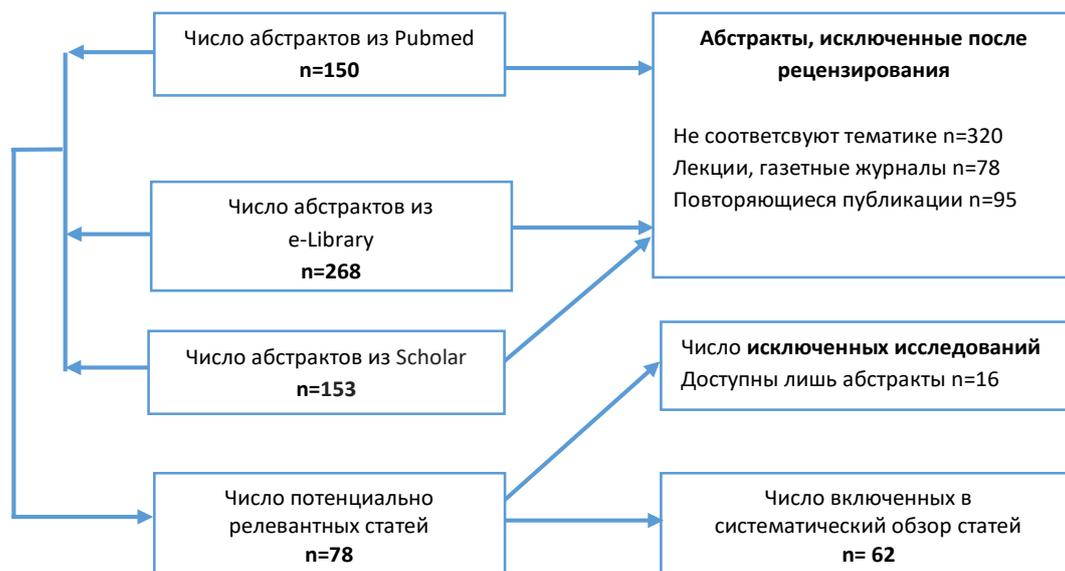


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA проведения литературного обзора

нию оказывается кардиологическая, интервенционная и кардиохирургическая помощь на амбулаторно-поликлиническом, стационарном и стационарозамещающем уровне. Несмотря на постоянное развитие и совершенствование кардиохирургической и кардиологической помощи в Республике Казахстан, благодаря чему удалось добиться снижения смертности от этих болезней, показатели заболеваемости и смертности до сих пор остаются неутешительными [11]. Во всем регионе республики Казахстан созданы кардиологическая и кардиохирургическая службы, это позволило улучшить доступность к высокоспециализированной медицинской помощи населению. В 2015 году в республике проведено более 75 тыс. кардиохирургических операций и интервенционных вмешательств (2014 г. – 70 тыс.), что больше на 5 тыс. или на 7,2% [12].

Несмотря на первоначальный успех внедрения коронарного стентирования в клинику, это привело не к столь оптимистичным отдаленным результатам, полученным в первых рандомизированных клинических исследованиях. Значительным ограничением развития коронарного стентирования остается рост частоты рестеноза внутри стента (РВС), который колеблется от 10 до 30% и требует дальнейшего совершенствования в поисках путей его профилактики и лечения. Отдаленные результаты стентирования заставили практикующих кардиологов изменить свое мнение к коронарному стентированию и это способствовало к более дифференцированному подходу к лечению ИБС [13].

Применение лекарственных препаратов, после стентирования, направлено на профилактику осложнений, а также предупреждение риска развития рестеноза КА. По некоторым данным, назначение статинов предупреждает риск развития данного осложнения, другие авторы доказывают, что это не оказывает значительного влияния. Учитывая отсутствие единого мнения к данной проблеме на сегодняшний день, дальнейшее изучение ассоциации между полиморфизмом генов, участвующих в метаболизме статинов, и возникновением рестеноза после стентирования остается актуальным [14].

Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием (ЛП) значительно снизило частоту рестенозов стента [15].

В мета-анализе с участием 150000 пациентов Nagaraja V. и соавт. установили, что более половины пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий после ЧКВ имели неполную реваскуляризацию, это ассоциировано со смертностью, повторными инфарктами миокарда и иными неблагоприятными сердечно-сосудистыми осложнениями [16].

В настоящее время активно изучается гипотеза о генетических факторах развития рестеноза и их патогенез при развитии рестеноза. Из них наиболее активно изучается роль полиморфизмов генов

системы воспаления [17, 18], системы гемостаза [19-21], ренин-ангиотензиновой системы, а также генов эндотелиальной синтазы оксида азота [22-24].

Другим направлением на сегодняшний день является изучение роли генетических маркеров. Многие исследования были посвящены их выявлению в развитии, как ИБС, так и осложнений этого заболевания. Исследования отечественных ученых по данному направлению немногочисленны. Проводилось исследование [25, 26], направленное на изучение взаимосвязи полиморфизма гена-рецептора ангиотензина II типа 1 с развитием ИБС у лиц казахской национальности. В сравнении с контрольной группой здоровых лиц достоверно доказана частота аллеля С гена AT2R1, который авторы предлагают в дальнейшем использовать в качестве генетического маркера развития ИБС у казахов.

В последнее время во всем мире во многих научных медицинских центрах разрабатываются панели для генетического тестирования, которые позволят выявлять пациентов с высоким риском развития рестеноза. Введение в практическую медицину таких профилактических мер будет способствовать снижению частоты рестеноза после стентирования коронарных артерий.

В настоящее время известен ряд масштабных программ: GENDER (Genetic Determinants of Restenosis), CAPARES (Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study), RESEARCH, ISAR-STEREO-2 (Strut thickness effect on restenosis outcome), направленных на выявление генов – предикторов развития рестенозирования коронарных артерий после ЧКВ.

Широкую известность получил проект GENDER, запущенный профессором кардиологии из Голландии Jukema J.W. в 1998 г. в качестве масштабного исследования для оценки различных клинически значимых полиморфизмов генов, ассоциированных с рестенозом. Исследование объединило результаты клинических и ангиографических данных об исследованиях рестенозов при поддержке различных институтов кардиологии Нидерландов (Медицинского центра Лейденского университета в г. Лейден, Академического медицинского центра в г. Амстердам, Университетской больницы Маастрихта и Медицинского центра Университета Гронингена). Исследование включало 3104 пациента, которым была проведена процедура стентирования. В ходе 9 месячного наблюдения у 346 пациентов был диагностирован рестеноз коронарных артерий. В финальное исследование было включено 295 случаев с рестенозами, группу контроля составил 571 пациент, у которых было исследовано 556,099 Single nucleotide polymorphism (SNP) [27].

Kastrati A. с соавторами изучали ассоциацию аллеля P1A 2 полиморфизма P1A 1/P1A 2 гена GP IIIa с тромбозом в стенте ($p=0,002$) и полиморфизма VNTR интрон 2 гена IL-LRA с риском развития рестеноза после стентирования коронарных артерий, при этом

носители 2 аллеля имели меньший риск развития рестеноза в стенке (Отношение Шансов (ОШ)=0,78; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,63-0,97) [28].

Также, в своих исследованиях Wijrkema J.S. с соавторами продемонстрировали гены ренин-ангиотензиновой системы и оценили достоверную ассоциацию полиморфизма A1166C гена рецептора к ангиотензину II тип-1 с риском развития рестеноза после стентирования коронарных артерий [29].

С точки зрения патогенеза развития рестеноза в стенке, отмечается что местная воспалительная реакция, вызванная имплантацией стента способствует развитию системного воспалительного ответа, первоначально опосредованного такими воспалительными лейкинами, как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО- α). Эти молекулы способствуют выработке в печени С-реактивного протеина (СРБ). Вероятно, что выраженность и длительность местной воспалительной реакции частично контролируется генетическими факторами. На сегодняшний день известны, полиморфизмы гена eNOS (Glu298Asp), ИЛ-8 (T (251) T (781)), которые ассоциируются с риском развития рестеноза после стентирования коронарных артерий [30].

По данным некоторых исследований, после стентирования повышение уровней ИЛ-6 и СРБ отмечается как через 30 мин, так и через 6 часов и при ренальном и при коронарном стентировании [31]. Sardella с соавторами [32] в своей исследовательской работе оценил уровень маркеров воспаления у 59 пациентов со стабильной стенокардией после коронарного стентирования. По результатам этого исследования выявлено, местное высвобождение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 происходит через 20 мин после коронарного стентирования, это возможно связано с разрывом атеросклеротической бляшки (АСБ) и/или травмой эндотелия в связи с установкой стента. При этом у пациентов со стабильной стенокардией, односторонним поражением и нормальным исходным уровнем СРБ, успешная имплантация стента сопровождается быстрым ростом СРБ с пиковым значением через 48 часов после стентирования [32].

Также установлена межэтническая изменчивость активности фермента и накоплены сведения о встречаемости генотипов и аллелей гена PON1 в различных популяциях. Активность PON1 в плазме крови генетически детерминирована, при этом генетический полиморфизм в гене PON1 является главной детерминантой межиндивидуальной изменчивости активности этого фермента [33]. Ген PON1 (Gene Database ID: 5444) [34] локализован на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3–q 22.1), он состоит из 27 тысяч пар нуклеотидов и содержит девять экзонов.

На сегодняшний день известно 198 однонуклеотидных замен PON1, из них 7 в промоторной и 5 в кодирующей областях. Также, изучены од-

нонуклеотидные замены в кодирующей области PON1, приводящие к аминокислотным заменам в самом ферменте: Q192R (SNP Database: rs662) и L55M (SNP Database: rs854560). В настоящее время многочисленные исследования выявили ассоциацию между L55M полиморфизмом, риском развития ИБС. Согласно некоторым исследованиям, носители M-аллеля обладали повышенным риском развития ИБС [35].

В настоящее время имеются данные по результатам многочисленных исследований о связи уровня активности фермента параоксоназы 1 с риском развития ИБС. Выявлено, что генетический полиморфизм это главная детерминанта индивидуальной изменчивости активности PON1. Связи с этим, в последнее время активно проводятся исследования генетического полиморфизма PON1 в качестве потенциального прогностического фактора, связанного с измененной активностью PON1 и риском развития ИБС. По данным многих научно-исследовательских работ выявлено, что имеется ассоциация между аллелем Q192R полиморфизма PON1 с риском развития ИБС. К такому выводу пришли Srinivasan с соавторами (2004), исследовав параметр толщины комплекса интим-медии сонной артерии у здоровых людей различного пола, выявили, у женщин носителей аллеля 192R были меньшие значения параметра по сравнению с носителями генотипа 192QQ, а у мужчин такой связи не было выявлено [36].

По данным Christiansen с соавторами (2004), исследовав выборку из европейской популяции (около 2000 человек), выявили, что женщины носители генотипа 192RR во второй половине своей жизни имели более высокий риск развития ИБС по сравнению с носителями генотипа 192QQ [37]. Имеются данные исследования, что полиморфизм L55M ассоциирован с уровнем экспрессии гена. В связи с этим существует противоречивые данные о роли L55M полиморфизма PON1 в риске развития ИБС.

Установлено, что полиморфизм L55M ассоциирован с уровнем экспрессии гена. Существуют противоречивые данные о роли L55M полиморфизма в развитии ИБС. Так, согласно исследованиям M. Roest и соавт. (популяция Голландии) и S.A. Oliveira и соавт. (популяция Бразилии), носители Met-аллеля имеют повышенный риск развития этой патологии [38].

По данным авторов I.M. Rea, N. Martinelli и соавт., проведенное исследование в популяциях Италии и Ирландии выявили, что, наоборот, у носителей Leu-аллеля снижена защита от перекисного окисления, и они имеют высокое значение при риске развития ИБС [39, 40]. Также выявлены ассоциаций Gln192Arg полиморфизма PON1 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний на выборках разных этнических группах. Это тоже доказано другими исследователями, они обнаружили ассоциацию риска развития ИБС с аллелью Arg192 у немцев, хорватов,

жителей Южной Америки, японцев, китайцев, индусов, русских [41-43]. Параллельно с аллелем Arg192, установлены маркеры повышенного риска развития ИБС у пациентов инсулиннезависимым сахарным диабетом в популяциях немцев, швейцарцев, японцев [44, 45].

При риске развития рестеноза коронарных артерий особое внимание уделено на изучении аллелей полиморфизмов гена CYP2C19. По структуре ген CYP2C19 имеет девять экзонов и является высокополиморфным, установлено более 25 вариантов аллелей (они отмечаются звездочками*), зарегистрирован в Комитете по Номенклатуре аллелей цитохрома P450.

Описано большое количество аллельных вариантов гена CYP2C19 [46], часть которых влияет на активность цитохрома CYP2C19 (таблица 1).

Наиболее часто встречаются варианты дикого (обычного) аллеля CYP2C19 *1, при котором у пациентов наблюдается нормальный метаболизм клопидогрела; медленные варианты аллеля CYP2C19*2, CYP2C19*3, при которых наблюдается сниженный уровень метаболизма клопидогрела; быстрый вариант аллеля CYP2C19*17, при котором наблюдается усиленный метаболизм клопидогрела.

Проведено большое количество научных исследований по изучению влияния полиморфизма CYP2C19 на фармакогенетику клопидогрела [47]. Безусловно, наибольшую доказательную ценность имеют мета-анализы, вобравшие в себя результаты большого количества исследований [48]. Подобные мета-анализы неоднократно проводились за рубежом [49, 50]. В большинстве мета-анализов подтверждена достоверная связь между полиморфизмом CYP2C19 и фармакологическим ответом на клопидогрел. В остальных мета-анализах связь была недостоверна за счёт малого охвата научных исследований или же небольшого количества респондентов в них.

На таблице 2 показаны по этническим характеристикам наиболее распространенный аллель со снижением функций является CYP2C19*2, частота встречаемости этого аллеля у разных рас составляет около 12% у европейцев, 12% у афроамериканцев и 29-35% у азиатов.

В тоже время в других исследованиях [51] распространенность аллеля с генотипом CYP2C19 *2 встречается около 25-30% у европейцев и 50-60% у азиатов.

Выявлены и другие аллели со сниженной или отсутствующей ферментативной активностью (например, *3-*8) полиморфизма гена CYP2C19. Частота встречаемости этого аллеля CYP2C19*3 в большинстве популяций ниже 1%; однако этот аллель наиболее распространен среди азиатов (2-9%). Редко встречающиеся аллели CYP2C19, связанных с отсутствием или пониженной активностью фермента, являются CYP2C19*4 (rs28399504), *5 (rs56337013), *6 (rs72552267), *7 (rs72558186), и *8. Частота встречаемости этих вариантов, среди популяции составляет менее 1% [52] и не имеет клинической значимости.

Следует отметить, что некоторые исследователи используют другую номенклатуру, включающую «гомозиготные экстенсивные метаболизаторы» (например, *1/*1), иногда их называют лицами с «быстрым метаболизмом», а также «гетерозиготные экстенсивные метаболизаторы» (например, *1/*2) и «медленные метаболизаторы» (например, *2/*2). Независимо от используемой номенклатурной системы частота встречаемости медленных метаболизаторов CYP2C19 составляет приблизительно 2-5% у кавказцев и афро-американцев и примерно 15% у азиатов [53].

Проведенные обзоры литературы по клинической фармакогенетике способствовали уточнению созданного руководства по дозированию клопидогрела и других CYP2C19 – метаболизируемых

Таблица №1. Частоты фенотипа и генотипа CYP2C19

Генотип	кавказская (n=1356)	афроамериканская (n=966)	азиатская (n=573)
Нормальные метаболизаторы *1/1	72%	67%	36%
Промежуточные метаболизаторы *1/2 *1/3	26%	29%	50%
Медленные метаболизаторы *2/2, *2/3, *3/3	2%	4%	14%
Быстрые метаболизаторы *1/17, *17/17	до 40% населения		

Adapted from Xie et al. Rev Pharmacol Toxicol. 2017

Таблица №2. Частоты CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3 и CYP2C19 * 17 в популяциях

Аллельный вариант	Популяция, %			
	европеоидная	азиатская	африканская	латиноамериканская
CYP2C19 *2	15,1	34,5	12,6	12,6
CYP2C19*3	0,0	9,0	1,0	0,0
CYP2C19 *17	25,7	0,5	17,2	14,0

лекарств [54]. Многие клинические исследования, позволили оценить высокие дозы клопидогрела у пациентов с ОКС/ЧКВ с высокой реактивностью тромбоцитов во время терапии, так же сделан вывод о том, что коррекция дозы клопидогрела только на основании мониторинга функции тромбоцитов не снижает смертность от сосудистых причин, частоту нефатального ИМ или тромбоза стента [55]. В основе вариабельности фармакологического ответа, наиболее важными факторами являются генетические факторы, в частности носительство полиморфизмов гена CYP2C19, ассоциированных с резистентностью к антиагреганту [56].

Последнее время назначение клопидогреля (нагрузочная доза 300-600 мг, поддерживающая доза 75 мг/сут.) является самым распространенным препаратом из группы тиенопиридинов и остается наиболее часто применяемым блокатором P2Y₁₂-рецепторов в мире [57]. По данным многочисленных исследований по резистентности к клопидогрелу, пациентам с гомозиготной мутацией по аллели CYP2C19*2 (G681A) вместо клопидогрела следует назначать тикагрелор [58].

По данным исследования, проведенного среди восточноазиатских пациентов после ЧКВ, получавшие тикагрелор имели высокий уровень кровотечений по сравнению с клопидогрелом [59]. Многочисленными исследованиями установлено, что наличие полиморфизмов CYP2C19*2 у пациентов с ОКС связано с высокой лабораторной резистентностью к клопидогрелу [60]. По данным Мансуровой Д.А. (2018 г.) отмечено, что носительство полиморфизмов CYP2C19*2, *3 пациентов на фоне ДАТ АСК и клопи-

догрелом не оказало достоверного влияния на развитие госпитальных неблагоприятных исходов [61].

Заключение

В развитии рестенозов коронарных артерий установлена роль многих генетических маркеров. Таким образом, определение прогностического значения генетических и воспалительных маркеров для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений больных ИМ, а также снижение частоты указанных осложнений с помощью использования современных подходов к терапии и внедрение новых методов оценки эффективности этой терапии является актуальной научно-практической задачей.

Таким образом, нами был проведен литературный обзор публикации про генетических маркеров, влияющих на развитие рестеноза в некоторых популяциях. Однако результаты данных исследований нельзя экстраполировать на другие популяции, так как, полиморфизм генов имеет межпопуляционные и межэтнические различия. Дальнейшие исследования влияния полиморфизма генов, кодирующих различные ферменты и рецепторы, на развитие рестеноза в стенке активно продолжаются во всем мире, в том числе и Казахстане.

Проведение в будущем популяционных проспективных исследований позволит выделить маркеры, выявить пациентов с высоким риском развития рестенозов, что в совокупности с разработкой новых фармакогенетических подходов будет способствовать снижению частоты рестеноза коронарных артерий после ангиопластики и стентирования.

Список литературы / References:

1. Бокерия ЛА, Алекян БГ. Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии заболеваний сердца и сосудов. Том 3, Издание второе, М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2013.
Bockeria LA, Alekyan BG. Textbook of endovascular surgery for cardiovascular diseases. 3: second edition, M.: A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences; 2013; [In Russian]
2. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия - 2007. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2008. с. 144.
Bockeria LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery. 2007. Diseases and congenital abnormalities of the circulatory system. A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences; 2008. p. 144. [In Russian]
3. Бокерия ЛА, Ступаков ИН, Гудков РГ, Самородская ИВ. Сердечнососудистая хирургия в России: методы оценки результатов и перспектив развития. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2002;3:4–11.
Bokeriya LA, Stupakov IN, Gudkov RG, Samorodskaya IV. Serdechnosudistaya hirurgiya v Rossii: metody ocenki rezul'tatov i perspektiv razvitiya. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2002;3:4–11. [In Russian]
4. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения в 2001г. Справочник Министерства здравоохранения РФ. М.: 2002. с. 104.
Zdorov'e naseleniya i deyatel'nost' uchrezhdenij zdavoohraneniya v 2001g. Spravochnik Ministerstva zdavoohraneniya RF. M.: 2002. p. 104.
5. Бокерия ЛА, Гудков РГ. Болезни системы кровообращения и сердечно-сосудистая хирургия в Российской Федерации. Состояние и проблемы. Аналитический вестник. 2015;44:(597):9–18.
Bokeriya LA, Gudkov RG. Bolezni sistemy krovoobrashcheniya i serdechno-sosudistaya hirurgiya v Rossijskoj Federacii. Sostoyanie i problemy. Analiticheskij vestnik. 2015;44:(597):9–18.
6. Mintz GS, Weissman NJ. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. J.Am. Coll.Cardiol. 2006;48:421–429.
7. Рахыпбеков ТК, Аддылханов ТА, Мусаханова АК, Ауленов НЕ, Пивина ЛМ, Белихина ТИ, Керимкулова АС. Дозиметрическая диагностика и профилактика болезней системы кровообращения у лиц, подвергавшихся воздействию радиационного фактора, на основе изучения генного полиморфизма. Наука и здравоохранение. 2012;3:18–20.
Prenosological diagnosis and prevention of cardiovascular disease in people exposed to radiation, based on the study of gene polymorphism. Nauka i zdavoohranenie. 2012;5:18-20. [In Russian]
8. Огу Т, Кобаяси С, Кусуми С. и др. Эпидемиологическое исследование влияния радиации на здоровье жителей Семипалатинского региона. Центрально-Азиатский науч.-практ. журн. по общественному здравоохранению. 2008;1:11–18.
Ogiu T, Kobayasi S, Kusumi S. i dr. Epidemiologicheskoe issledovanie vliyaniya radiacii na zdorov'e zhitel'j Semipalatinskogo regiona. Central'no-Aziatskij nauch.-prakt. zhurn. po obshchestvennomu zdavoohraneniyu. 2008;1:11–18.
9. Тауболдинова НА. К вопросу о заболеваниях сердечно-сосудистой системы среди населения РК. Вестник КАЗНМУ. 2013;1:80.

- Taubaldinova NA. To a question of a disease of cardiovascular system among the population of Kazakhstan. *Bulletin of KazNMU*. 2013;1:80. [In Russian].
10. Абseitова СР. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Южно-Казакстанской области. Областной кардиологический центр, г. Шымкент, Казахстан. //http://www.cardiocenter.kz.
Abseitova SR. Sovremennoe sostoyanie problemy serdechno-sosudistykh zaboolevaniy v Yuzhno-Kazakhstanskoy oblasti. Oblastnoy kardiologicheskij centr, g. Shymkent, Kazakhstan //http://www.cardiocenter.kz.
 11. Ногаева МГ, Тулеутаев СА. Распространенность болезней системы кровообращения в Республике Казахстан. Медицина. 2014;10:13–16.
Nogaeva MG, Tuleutaev SA. Rasprostranennost' boleznej sistemy krovoobrashcheniya v Respublike Kazakhstan. Medicina. 2014;10:13–16.
 12. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Стратегический план Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 годы. Available from: <http://mz.gov.kz/ru/pages/>.
Ministerstvo zdavoohraneniya Respubliki Kazakhstan. Strategicheskij plan Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Kazakhstan na 2017-2021 gody. Available from: <http://mz.gov.kz/ru/pages/>.
 13. Ma MX, Wu T, Robich MP, et al. Drug-eluting stents. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2010;3(3):192-201.
 14. Голухова ЕЗ, Саркисова МК, Сычев ДА. Роль полиморфизма гена P450 в развитии рестенозов коронарных артерий после интервенционных методов лечения у больных ишемической болезнью сердца. *Креативная кардиология*. 2010;4(1):16–22.
Goluhova EZ, Sarkisova MK, Sychev DA. Rol' polimorfizma gena R450 v razvitii restenozov koronarnyh arterij posle intervencionnykh metodov lecheniya u bol'nyh ishemicheskoy bolezniyu serdca. Kreativnaya kardiologiya. 2010;4(1):16–22.
 15. Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(2):173–184.
 16. Nagaraja V, Ooi S-Y, Nolan J, Large A, De Belder M, Ludman P, et al. Impact of incomplete percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12):1–22.
 17. Trompet S, Jukema JW, Sampietro ML, et al. Systematic Testing of Literature Reported Genetic Variation Associated with Coronary Restenosis: Results of the GENDER Study. *Plos One*. 2012;7(8).
 18. Yu GI, Cho HC, Cho YK, Park HS, et al. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin 10 gene with ischemic heart disease. *Inflamm. Res*. 2012;61(8):899–905.
 19. Дашкова АА, Чумакова ГА. Роль полиморфизма некоторых генов системы гемостаза и фолатного цикла в возникновении рестеноза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования. *Вестн. Рос. гос. мед. ун-та*. 2012;115–116.
Dashkova AA, Chumakova GA. Rol' polimorfizma nekotorykh genov sistemy gemostaza i folatnogo cikla v vznikenovii restenozu u pacientov s hronicheskoy ishemicheskoy bolezniyu serdca posle koronarnogo stentirovaniya. Vestn. Ros. gos. med. un-ta. 2012;115–116. [In Russian].
 20. Van Tiel CM, Bonta PI, Rittersma SZ, Beijl MA, et al. P27KIP1–838C>A Single Nucleotide Polymorphism Is Associated with Restenosis Risk After Coronary Stenting and Modulates p27kip1 Promoter Activity. *Circulation*. 2009;120(8):669–676.
 21. Verschuren JJ, Trompet S, Postmus I, Sampietro ML, et al. Systematic testing of literature reported genetic variation associated with coronary restenosis: Results of the GENDER Study. *PLoS One*. 2012;8:1–8.
 22. Шувалова ЮА, Каминный АИ, Мешков АН. Полиморфизмы генов ENOS и GPX-1 ассоциированы с риском развития рестеноза после стентирования коронарных артерий непокрытыми стентами. *Междунар. журн. интервенционной кардиоангиологии*. 2011;25:47–50.
Shuvalova YUA, Kaminyj AI, Meshkov AN. Polimorfizmy genov ENOS i GPX-1 associrovany s riskom razvitiya restenozu posle stentirovaniya koronarnyh arterij nepokrytymi stentami. Mezhdunar. zhurn. intervencionnoy kardiologii. 2011;25:47–50.
 23. Gulesserian T, Wenzel C, Endler G, et al. Clinical Restenosis after Coronary Stent Implantation Is Associated with the Heme Oxygenase-1 Gene Promoter Polymorphism and the Heme Oxygenase-1 -99G/C Variant. *Clinical Chemistry*. 2005;51(9):1661–1665.
 24. Toshisuke M. Heme Oxygenase and Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2005;25:1786–1795
 25. Куттыбаева БС, Байтасова НБ, Имантаева ГМ, Мусагалиева АТ. Взаимосвязь полиморфизма гена-рецептора ангиотензина II типа I с развитием ишемической болезни сердца у лиц казахской национальности. *Медицина*. 2005;1:12–13.
Kutybaeva BS, Bajtasova NB, Imantaeva GM, Musagalieva AT. Vzaimosvyaz' polimorfizma gena-receptora angiotenzina II tipa I s razvitiem ishemicheskoy bolezni serdca u lic kazahskoj nacional'nosti. Medicina. 2005;1:12–13.
 26. Тохтасунова СВ, Байтасова НБ, Мусагалиева АТ. Роль генотипов и аллелей гена NO-синтазы в развитии ишемической болезни сердца у лиц казахской национальности. *Медицина*. 2005;10:20–21.
Tohtasunova SV, Bajtasova NB, Musagalieva AT. Rol' genotipov i allelej gena NO-sintetazy v razvitii ishemicheskoy bolezni serdca u lic kazahskoj nacional'nosti. Medicina. 2005;10:20–21.
 27. Sampietro ML, Pons D, P. de Knijff, Slagboom PE, et al. A genome wide association analysis in the GENDER study. *Neth Heart J*. 2009;17(6):262–264.
 28. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;294:819–25.
 29. Wijekema JS, Van Haelst PL, Monraats PS, Bruinenberg M, et al. Restenosis after percutaneous coronary intervention is associated with the angiotensin-II type-1 receptor 1166A/C polymorphism but not with polymorphisms of angiotensin-converting enzyme, angiotensin-II receptor, angiotensinogen or heme oxygenase-1. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(5):331–337.
 30. Vogiatzi K, Apostolakis S, Voudris V, et al. Interleukin 8 gene polymorphisms and susceptibility to restenosis after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29:134–140.
 31. Li JJ, Yan HB, Xiang XP, et al. Comparison of changes in early inflammatory markers between sirolimus and paclitaxel-eluting stent implantation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009;23:137–143.
 32. Sardella G, Mariani P, D'Alessandro M, et al. Early elevation of interleukin-1beta and interleukin-6 levels after bare or drug-eluting stent implantation in patients with stable angina. *Thromb Res*. 2006;117(6):659–664.
 33. Cherki M, Berrougui H, Isabelle M, Cloutier M, Koumbadinga GA, Khalil A. Effect of PON1 polymorphism on HDL antioxidant potential is blunted with aging. *Exp Gerontol*. 2007;42(8):815–24.
Gene Database SNPs: <http://pga.gs.washington.edu>
 35. Roest M, Van Himbergen TM, Barendrecht AB, Peeters P.H, Vander Schouw YT, Voorbij HA. Genetic and environmental determinants of the PON-1 phenotype. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(3):187–96.
 36. Srinivasan SR, Li S, Chen W, Tang R, Bond MG, Boerwinkle E, et al. Q192R polymorphism of the paraoxanase 1 gene and its association with serum lipoprotein variables and carotid artery intima-media thickness in young adults from a biracial community. *The Bogalusa Heart Study. Atherosclerosis*. 2004 Nov;177(1):167–74.
 37. Christiansen L, Bathum L, Frederiksen H, Christensen K. Paraoxonase 1 polymorphisms and survival. *Eur J Hum Genet*. 2004 Oct;12(10):843–7.
 38. Roest M, Van Himbergen TM, Barendrecht AB, Peeters PH, Van der Schouw YT, Voorbij HA. Genetic and environmental determinants of the PON-1 phenotype. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(3):187–196.
 39. Rea IM, McKeown PP, et al. Paraoxonase polymorphisms PON1 192 and 55 and longevity in Italian centenarians and Irish nonagenarians. A pooled analysis. *Exp Gerontol*. 2004;39(4):629–635.
 40. Martinelli N, Girelli D, et al. Interaction between metabolic syndrome and PON1 polymorphisms as a determinant of the risk of coronary artery disease. *Clin Exp Med*. 2005;5:20–30.
 41. Паук ВВ, Туктарова ИА, Насибуллин ТР, Зуева ЛП, Адельгужина АХ, Хуснутдинова ЭК, Мустафина ОЕ. Полиморфизм

- гена параоксоназы 1 у стариков и долго- жителей в этнической группе татар. Молекулярная биология. 2007;41(4):601–607. Pauk VV, Tuktarova IA, Nasibullin TR, Zueva LP, Adel'guzhina AH, Husnutdinova EK, Mustafina OE. Polimorfizm gena paraoksonazy 1 u starikov i dolgo- zhitelej v eticheskoj grupe tatar. Molekulyarnaya biologiya. 2007;41(4):601–607.
42. Gardic M, Barisic K, et.al. Genetic frequencies of Paraoxonase 1 gene polymorphisms in Croatian population. Croatica chemical acta. 2008;81(1):105–111.
 43. Pejcin-Grubisa I, Buzadzic I, Jankovic-Orescanin B. Distribution of paraoxonase 1 coding region polymorphisms in Serbian population. Genetika. 2010;42(2):235–247.
 44. Eny KM, El-Soheemy A, Cornelis MC, Sung YK, Bae SC. Catalase and PPARgamma2 genotype and risk of systemic lupus erythematosus in Koreans. Lupus. 2005;12(5):351–355.
 45. Suzen HS, Gucyener E, Sakalli O, et.al. CAT C-262T and GPX1 Pro198Leu polymorphisms in a Turkish population. Mol Biol. Rep. 2010;37(1):87–92.
 46. Jin T, Zhang M, Yang H, Geng T, Zhang N, et. al. Genetic polymorphisms of the drug-metabolizing enzyme CYP2C19 in the Uyghur population in northwest China. Xenobiotica. 2015;2:1–7.
 47. Wei Y-q, Wang D-g, Yang H, Cao H. Cytochrome P450 CYP 2C19*2 Associated with Adverse 1-Year cardiovascular events in patients with acute. PLoS ONE. 2015;10(7):e0132561.
 48. Haidich AB. Meta-analysis in medical research. Hippokratia. 2010;14(1):29–37.
 49. Tim Bauer, Heleen J. Bouman et.al. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2011;343: d4588.
 50. Liu Mao, Chen Jian, Liu Changzhi, Huang Dan, et. al. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: A meta-analysis based on 23,035 subjects. Archives of Cardiovascular Disease. 2013;106:517–527.
 51. Sibbing D, et.al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur. Heart J. 2009;30:916–922.
 52. Hulot J, Collet J, Silvain J, et.al. Cardiovascular Risk in Clopidogrel-Treated Patients According to Cytochrome P450 2C19*2 Loss-of-Function Allele or Proton PumpInhibitor Coadministration: A Systematic Meta-Analysis. JAm Coll Cardiol. 2010;56(2):134–143.
 53. Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenville C, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. Blood. 2006;108:2244–2247.
 54. Nazgul Kulmyrzaeva, Vilius Skipskis, Vacis Tatarunas, GazizaSmagulova, Nazgul Seitmaganbetova, Audrone Veikutiene, Vaiva Lesauskaite. Gene polymorphism of CYP2C19*2, *3 and CYP3A4*1 B and early stent thrombosis: case reports and literature review. Personalized medicine. 2016;13:423–428.
 55. Sharma M, Karve AM, Seth M. Contemporary Use of Ticagrelor in Interventional Practice (from Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium). A.J. Cardiol. 2015;15(11).1502–1506.
 56. Мансурова ДА. Ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов при остром коронарном синдроме: эффективность и безопасность применения, методы оценки. Обзор литературы. Наука и здравоохранение. 2018;20(3):111–126. Mansurova DA. Inhibitory R2Y12 receptorov trombocitov pri ostrom koronarnom sindrome: effektivnost' i bezopasnost' primeniya, metody ocenki. Obzor literatury. Nauka i zdravoohranenie. 2018;20(3):111–126.
 57. Shevela AI, Slepukhina AA, Zelenskaya EM, Seredina TA, Lifshits GI. Algorithm for selection of individual therapy with clopidogrel in vascular surgical practice. Angiol Sosud Khir. 2016;22(4):177–183.
 58. Xiong R, Liu W, Chen L, Kang T, Ning S, Li J. A randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of doubling dose clopidogrel versus ticagrelor for the treatment of acute coronary syndrome in patients with CYP2C19*2 homozygotes. Int J Clin Exp Med. 2015;8(8):13310–13316.
 59. Misumida N, Aoi S, Kim SM, Ziada KM, Abdel-Latif A. Ticagrelor versus clopidogrel in East Asian patients with acute coronary syndrome: Systematic review and meta-analysis. Cardiovascular Revascularization Medicine. 2018;19(6):689–694.
 60. Bergmeijer TO, Reny J-L, Pakyz RE, Gong L, Lewis JP, Kim E-Y, et al. Genome-wide and candidate gene approaches of clopidogrel efficacy using pharmacodynamic and clinical end points – Rationale and design of the International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium (ICPC). Am Heart J. 2018;198:152–159.
 61. Мансурова ДА, Каражанова ЛК. Независимые предикторы сердечно сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на госпитальном этапе. Кардиология. 2018;58(12):21–27. Mansurova JA, Karazhanova LK. Independent Predictors of Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention During Hospitalization. Cardiology. 2018;58(12):21–27. [In Russian]